

不同器官受累白塞病患者血清 VEGF 水平及沙利度胺治疗后变化

赵金伟 李玲

天津市人民医院感染免疫科 天津 300121

摘要: 目的 比较不同器官受累白塞病患者血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平及沙利度胺治疗后的变化。方法 选取我院门诊就诊及病房收治的活动期白塞氏病患者 44 例, 根据器官受累情况分为皮肤黏膜组 22 例及血管受累组 22 例及健康对照组 44 例。皮肤黏膜组给予单药沙利度胺 50mg QN 治疗; 血管受累组患者给予沙利度胺 50mg QN 联合糖皮质激素 (1mg/kg/d) 及环磷酰胺 400mg/周治疗; 于治疗前后对各组患者进行疾病活动度评分 (BDCAF)、疗效评价及外周血白细胞 (WBC)、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 及血管内皮生长因子检测并比较及相关性分析; 结果 观察组患者 44 例, 男性 26 例, 女性 18 例, 年龄 36.3 ± 10.3 岁; 对照组男性 26 例, 女性 18 例, 年龄 37.4 ± 8.8 岁, 两组性别、年龄比较无统计学差异; 观察组患者 WBC、ESR、CRP 及 VEGF 水平均较对照组明显升高且有统计学差异; 皮肤黏膜组 22 例, 其中男性 12 例, 女性 10 例, 年龄 35.9 ± 9.3 (岁), 病程 23.2 ± 10.8 (月); 血管受累组 22 例, 男性 14 例, 女性 8 例, 年龄 37.7 ± 10.6 (岁), 病程 18.4 ± 9.2 (月)。治疗前: 皮肤黏膜组与对照组相比, 外周血 WBC、ESR、CRP 水平均明显升高有统计学意义; 血管受累组与对照组相比, 血 WBC、ESR、CRP、VEGF 水平均明显升高有统计学意义; 血管受累组与皮肤黏膜组相比, 除 ESR 外, 血 WBC、CRP、VEGF 水平及 BDCAF 评分均升高且有统计学意义。治疗前后比较: 皮肤黏膜组患者经沙利度胺单药治疗后有效率为 86.4%, 血管受累组患者经糖皮质激素联合环磷酰胺及沙利度胺治疗后有效率为 100%。皮肤黏膜组治疗后, 外周血 WBC、ESR、CRP、VEGF 水平、BDCAF 评分均较治疗前明显下降且有统计学意义; 血管受累组治疗后外周血 ESR、CRP、VEGF 水平及 BDCAF 评分均较治疗前明显下降且有统计学意义。结论 不同器官受累的白塞病患者血清 VEGF 水平不同, 在血管受累患者中其水平明显升高; 经沙利度胺单药及联合激素免疫抑制剂治疗后, 白塞病患者血清 VEGF 水平明显下降, 提示沙利度胺对白塞病患者血清 VEGF 有抑制作用。

关键词: 贝赫切特综合征; 血管内皮生长因子; 沙利度胺; 血管病变; 皮肤黏膜; 治疗

白塞氏综合征 (Behcet's syndrome) 亦称贝赫切特综合征是一种多系统受累自身免疫性血管炎性疾病。受累器官包括皮肤黏膜 (口腔溃疡、外阴溃疡、皮肤痤疮、结节红斑)、关节炎、消化道受累、神经系统受累、大血管受累 (深静脉血栓、动脉瘤、肺栓塞) 及眼睛受累 (葡萄膜炎、视网膜血管炎) 等^[1]。其病因及发病机制目前尚未完全阐明, 多种炎症介质、细胞因子参与其中, 其中血管内皮损伤可能是其重要发病机制之一^[2]。血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 作为血管内皮细胞有丝分裂原参与调节血管内皮功能从而影响血管新生^[3]。多项研究证实白塞病患者血清 VEGF 水平明显升高, 认为其可能作为前炎症因子参与该病发生发展过程^[4]。作为调节血管内皮细胞功能的细胞因子之一, 有研究发现 VEGF 血清水平及其可溶性受体水

平可评估白塞病血管受累情况及血管病变进程^[5]。沙利度胺由于其药理作用的广泛性, 被用于多种自身免疫性疾病及自身炎症性疾病的治疗, 除针对白介素-8、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子外, 抑制血管新生也是沙利度胺重要药理机制之一^[6]。本研究旨在观察白塞病患者有无血管病变情况下血清 VEGF 水平是否相同, 与其他炎症指标是否有相关性及沙利度胺治疗后其血清学变化以推测沙利度胺治疗白塞病机制是否与其相关。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择天津市人民医院 2018 年 10 月至 2022 年 3 月至免疫科门诊就诊及住院诊治的活动期白塞氏综合征患者 44 例为观察组, 所有患者均符合 2014 年白塞病国际诊断标准^[5];

选择同期于天津市人民医院普通内科及免疫科门诊就诊的年龄、性别匹配的健康体检者 44 例为对照组。该研究通过医院伦理委员会评审,所有患者在入组前均签署知情同意书。排除标准:对照组:入组前 1 月内服用过任何药物、有任何感染或系统疾病的症状、体征及进行侵袭性操作的情况;观察组:诊断有除白塞病以外的其他慢性系统性疾病包括肿瘤、糖尿病、慢性感染、心脑血管疾病及妊娠状态。白塞病活动期标准为 2006 白塞病国际研究协会制订的白塞病近期活动量表 (BD current activity form,BDCAF) 评分 >1 分。44 例观察组患者根据受累器官情况分为单纯皮肤黏膜受累组 22 例及血管受累组 22 例。

1.2 过程

所有患者在研究开始时检测外周血白细胞 (WBC)、血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP) 及血管内皮生长因子 (VEGF),并利用 2006 年白塞病国际研究协会制订的白塞病近期活动量表 (BD current activity form, BDCAF) 对观察组患者进行疾病活动度评分。后根据患者脏器受累情况,皮肤黏膜受累组患者给予单药沙利度胺 (常州制药厂有限公司 国药准字 H32026129) 50mg 每晚 1 次口服;血管受累组患者给予沙利度胺 50mg 每晚 1 次口服联合甲泼尼龙 1mg/kg/d 静脉或口服及环磷酰胺 400mg 1/ 周静脉输液治疗。2 周后对观察组患者进行疾病活动度评分、疗效评价及外周血 WBC、ESR、CRP 及 VEGF 水平检测。需要说明的是标准的 BDCAF 评分为根据白塞病患者既往 4 周内存在的症状体征进行打分,但因该研究观察周期较短,故观察组治疗前后的 BDCAF 评分为开始治疗时及治疗 2 周结束时的即刻评分。

1.3 标本收集及检测方法

采集到的两组患者空腹外周血收集于含 EDTA 抗凝剂及不含抗凝剂的采血管中,以 3000r/min 离心 10min 留取血清,-80℃保存直至检测。采用酶联免疫吸附法 (enzymelinked immunosorbent assay ,ELISA) 方法 (上海酶联生物科技有限公司) 检测患者血清 VEGF 水平,自动血细胞计数器进行白细胞计数,免疫组化法测定 CRP,毛细管动力学光度测定法测量 ESR。

1.4 统计学分析

数据资料采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析,计数资料以率表示。

经 K-S 检验是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不符合正态分布的计量资料采用中位数 (M) 及范围表示。组间比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组临床资料及血清各炎症指标及 VEGF 比较,见表 1。

表 1 观察组与对照组比较一般资料及外周血 WBC、ESR、CRP、VEGF 水平比较

	观察组 (n=44)	对照组 (n=44)	P 值
男 / 女 / 例	26/18	26/18	P=1.000
年龄 (岁)	36.3 $\pm$ 10.3	37.4 $\pm$ 8.8	P=0.64
WBC($\times 10^9/L$)	9.7 $\pm$ 3.0	6.1 $\pm$ 2.0	P<0.001
ESR(mm/h)	32.5 $\pm$ 16.3	11.4 $\pm$ 5.6	P<0.001
CRP(mg/L)	36.3 $\pm$ 22.6	4.1 $\pm$ 1.6	P<0.001
VEGF (pg/ml)	170.3 $\pm$ 129.3	84.2 $\pm$ 38.7	P<0.001

数值以均数 $\pm$ 标准差表示, $P < 0.05$ 有统计学意义;

2.2 观察组中皮肤黏膜组、血管受累组一般资料及器官受累情况,见表 2。

表 2 观察组中皮肤黏膜组、血管受累组一般资料及器官受累情况

	皮肤黏膜组 (n=22)	血管受累组 (n=22)
男 / 女 / 例	12/10	14/8
年龄 (岁)	35.9 $\pm$ 9.3	37.7 $\pm$ 10.6
病程 (月)	23.2 $\pm$ 10.8	18.4 $\pm$ 9.2
口腔溃疡 n(%)	22(100%)	22(100%)
外阴溃疡 n(%)	16(72.7%)	17(77.3%)
痤疮脓疱疹 n(%)	4(18.2%)	3(13.6%)
针刺反应 n(%)	5(22.7%)	3(13.6%)
结节红斑 n(%)	6(27.3%)	6(27.3%)
深静脉血栓 n(%)	—	17(77.3%)
血栓性静脉炎 n(%)	—	6(27.3%)
动脉瘤 n(%)	—	1(4.5%)
肺栓塞 n(%)	—	2(9.1%)
脑梗死 n (%)	—	6(27.3%)

数值以均数 $\pm$ 标准差表示,例数以百分比 (%) 表示。

2.3 治疗前皮肤黏膜组、血管受累组与对照组各组间比较,详见表 3。

表 3 治疗前皮肤黏膜组、血管受累组与对照组各组间比较

	皮肤黏膜组 (n=22)	血管受累组 (n=22)	对照组 (n=44)	P ^a	P ^b	P ^c
WBC(*10 ⁹ /L)	7.9 ± 2.8	10.8 ± 4.8	6.1 ± 2.0	P=0.032	P=0.002	P=0.016
ESR(mm/h)	34.1 ± 11.8	35.7 ± 12.2	11.4 ± 5.6	P<0.001	P<0.001	P=0.054
CRP(mg/L)	20.5 ± 13.7	47.2 ± 23.9	4.1 ± 1.6	P<0.001	P<0.001	P<0.001
VEGF(pg/ml)	78.4 ± 38.0	262.3 ± 122.7	94.9 ± 30.0	P=0.092	P<0.001	P<0.001
BDCAF(分)	2.5 ± 0.7	3.9 ± 0.9				P<0.001

数值以均数 ± 标准差表示, P<0.05 有统计学意义; P^a 皮肤黏膜组与对照组比较; P^b 血管受累组与对照组比较; P^c 血管受累组与皮肤黏膜组比较。

2.4 治疗后, 皮肤黏膜组及血管受累组患者疗效评价

疗效评价定义: 显效定义为原有症状体征好转 50% 以上, 血管病变好转, 且无新症状体征出现; 有效定义为原有症状体征好转 <50%, 血管病变稳定无进展, 且无新症状体征出现; 无效定义为原有症状体征无好转或有新症状体征出现; 其中血管病变评价通过症状体征及影像学检查。两组患

者治疗后的有效率情况详见表 4。

表 4 皮肤黏膜组及血管受累组患者治疗后疗效评价

	皮肤黏膜组	血管受累组
总例数	22	22
显效	4	10
有效	15	12
无效	3	0
总有效率	86.4%	100%

2.5 皮肤黏膜组、血管受累组治疗前后炎症指标、血清 VEGF 及 BDCAF 评分比较, 见表 5。

表 5 皮肤黏膜组、血管受累组白塞病患者治疗前后炎症指标、血清 VEGF 及 BDCAF 评分比较

	皮肤黏膜组 (n=22)	血管受累组 (n=22)	P ^a	P ^b
WBC(*10 ⁹ /L)	治疗前 7.9 ± 2.8	治疗前 10.8 ± 4.8	P=0.007	P=0.076
	治疗后 6.4 ± 1.7	治疗后 11.6 ± 3.1		
ESR(mm/h)	治疗前 34.1 ± 11.8	治疗前 35.7 ± 12.2	P<0.001	P<0.001
	治疗后 17.6 ± 3.3	治疗后 21.9 ± 4.4		
CRP(mg/L)	治疗前 20.5 ± 13.7	治疗前 47.2 ± 23.9	P<0.001	P<0.001
	治疗后 6.0 ± 3.0	治疗后 3.5 ± 1.8		
VEGF(pg/ml)	治疗前 78.4 ± 38.0	治疗前 262.3 ± 122.7	P=0.025	P<0.001
	治疗后 63.7 ± 31.0	治疗后 157.7 ± 67.7		
BDCAF(分)	治疗前 2.5 ± 0.7	治疗前 3.9 ± 0.9	P<0.001	P<0.001
	治疗后 0.9 ± 0.7	治疗后 1.6 ± 0.7		

数值以均数 ± 标准差表示, P<0.05 有统计学意义; P^a 皮肤黏膜组治疗前后比较; P^b 血管受累组治疗前后比较。

3 讨论

白塞氏综合征为自身免疫性血管炎性疾病, 可有多系统受累, 患者临床表现异质性强, 从仅有皮肤黏膜受累到大血管病变, 预后差别很大。其突出特征是系统性血管炎及血管内皮功能障碍^[4,7]。多项研究中证实白塞病患者血清中血管内皮生长因子明显升高, 因其具有趋化和迁移作用, 且被证实由参与白塞病发病的多种细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞产生, 故其可能作为前炎症因子参与白塞病发生发展过程。但血管内皮生长因子在白塞病患者中升高的原因可能是多方面的, 包括血管内皮细胞因血管床形态及

功能改变及炎症刺激后产生过多所致^[8-9]。本研究中发现, 观察组患者血清 VEGF 水平及其他炎症标志物较对照组明显升高, 与前面多项研究一致。

也有关于血清 VEGF 水平因白塞病患者受累器官不同而升高水平不同的研究, 多数研究都集中在白塞病眼部受累^[9-10]。白塞病患者大血管病变时血管内皮功能及血管床形态功能会发生改变, 可能会导致患者血清 VEGF 水平发生变化。本研究中发现皮肤黏膜组与正常对照组比较血清 VEGF 水平无明显差异; 而血管受累组患者血清 VEGF 水平较正常对照组及皮肤黏膜组均升高且有统计学意义, 说明可能其升高存在组织器官受累特异性。沙利度胺为丙氨酸衍生物, 因其具有抗炎及免疫抑制作用, 目前被广泛用于自身免疫性疾病及

自身炎症性疾病的联合治疗^[11-12]。沙利度胺因其药理作用广泛,除被用于自身免疫性疾病治疗外,多项研究均发现沙利度胺有明显抗肿瘤作用,其重要机制之一即是抑制血管内皮生长因子的生成^[13-14]。本研究中同样观察到沙利度胺单药治疗后白塞病患者血清 VEGF 水平明显下降,推测沙利度胺抑制 VEGF 产生可能是其治疗白塞病的机制之一。综上所述,白塞氏病患者血清 VEGF 水平升高原因及机制可能是多方面的,其中可能原因之一是存在组织器官特异性。沙利度胺目前被多个指南推荐用于白塞氏病患者治疗,其治疗机制除抗炎作用外是否对血管床形态功能有影响也许通过研究其对 VEGF 作用是研究途径之一。

参考文献:

- [1]Hatemi G,Uçar D, Uygunoğlu U,et al.,Behçet Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 2023. 49(3): p. 585–602.
- [2]Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al.,Behçet’ s syndrome: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*, 2023. 41(10): p. 1945–1954.
- [3]Franks ME, Macpherson GR, Figg WD, Thalidomide. *Lancet*, 2004. 363(9423): p. 1802–11.
- [4]Kamoun M, Houman MH, Hamzaoui A, et al., Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behçet’ s disease. *Tissue Antigens*, 2008. 72(6): p. 581–7.
- [5]Sertoglu E, Omma A, Yucel C, et al., The relationship of serum VEGF and sVEGFR–1 levels with vascular involvement in patients with Behçet’ s disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018. 78(6): p. 443–449.
- [6]Domingo S, Sol é C, Molin é T, et al., Efficacy of Thalidomide in Discoid Lupus Erythematosus: Insights into the Molecular Mechanisms. *Dermatology*, 2020. 236(5): p. 467–476.
- [7]Evereklioglu C, Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*, 2005. 50(4): p. 297–350.
- [8]Protopogrou AD, Nasothimiou EG, Sfrikakis PP, et al., Non–invasive vascular biomarkers in patients with Behçet’ s disease: review of the data and future perspectives. *Clin Exp Rheumatol*, 2017. 35 Suppl 108(6): p. 100–107.
- [9]Yalçındağ A,Gedik–Oğuz Y,Yalçındağ FN,The relationship between serum levels of angiogenin, bFGF, VEGF, and ocular involvement in patients with Behçet’ s disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013. 251(7): p. 1807–12.
- [10]Özg ü rtaş T, Y ü cel Ç, Sertoğlu E, et al., Evaluation of the relationship of lymphangiogenesis markers with disease pathogenesis in patients with Behçet’ s uveitis. *Acta Clin Belg*, 2022. 77(2): p. 387–395.
- [11] 马亚琼, 观察沙利度胺、来氟米特与甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎的疗效. *黑龙江医学*, 2020. 44(2): p. 245–247.
- [12] 沈斯瑶, 刘艳, 徐鹏刚, 白芍总苷联合沙利度胺治疗强直性脊柱炎疗效及对患者活动指标、血清炎症因子水平的影响. *陕西医学杂志*, 2020. 49(1): p. 20–23.
- [13]Huang HN, Wang H, Long CL, et al., [Mechanism of the inhibitory effects of thalidomide on expressions of VEGF and bFGF]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2022. 38(2): p. 169–174.
- [14] 林梅英, 尹芳, 谢有科, 比较不同低剂量沙利度胺对老年人多发性骨髓瘤的疗效及抗血管效应. *中国医师杂志*, 2017. 19(3): p. 454–456.

作者简介: 赵金伟 (1983—), 女, 汉族, 天津市人, 硕士研究生, 天津市人民医院风湿免疫科, 副主任医师, 研究方向: 各种常见风湿免疫性疾病及疑难重症风湿病患者的诊治

基金项目: 天津市人民医院科研项目 项目编号: 2018YJ016